



子宮内膜癌におけるSteroid Sulfatase阻害剤の有効性における検討

著者	西本 光男
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第15678号
URL	http://hdl.handle.net/10097/58325

学 位 論 文 要 約

博士論文題目子宮内膜癌における Steroid sulfatase 阻害剤の有効性における検討.....

.....東北大学大学院医学系研究科.....医科学専攻.....

.....発生・発達医学講座.....婦人科学分野.....

氏名.....西本 光男.....

1 研究目的 子宮内膜癌は乳癌と並ぶ代表的なエストロゲン依存性疾患である。近年、罹患者総数の急増および発症の若年齢化を認めている。標準治療は手術療法であるが、手術不能例や妊娠能温存希望例に対してホルモン療法が施行されている。しかし、既存のホルモン療法は高用量メドロキシプロゲステロン療法のみであり、その奏効率は限定的である。そのため新規内分泌療法が切望されている。子宮内膜癌の約8割はエストロゲン依存性であり、子宮内膜癌組織内局所でのエストロゲン合成が病態に深く関わっている。局所におけるエストロゲン合成には主に二つの経路（アロマターゼ経路、サルファターゼ(STS)経路）がある。これまでの報告から、局所の癌組織内においてエストロゲン活性を促進させるこれらの2つの酵素発現が有意に上昇していることが報告されている。アロマターゼ経路に関しては既に多数報告があり、アロマターゼ阻害剤の有効性が示唆されている。しかし、STSに関する報告は少ない。そこで今回 STS 経路に着目し、共培養という生体内に近い環境を再現する手法を用いて子宮内膜癌の局所におけるエストロゲン合成・代謝機構の解明、および STS 阻害剤の新規治療薬としての可能性を検討した。

2 方法 エストロゲン依存性の代表的な子宮内膜癌細胞株である Ishikawa 細胞と、当教室で外科的に摘出された子宮内膜癌(類内膜腺癌)より初代培養した間質細胞を用いて以下の実験を行った。①Ishikawa 細胞を単独培養した場合と共培養した場合のエストロゲン受容体 α (ER α)、STS の mRNA 発現量およびエストラジオール(E2)、アンドロステンダイオール産生量について比較検討を行った。②単独培養および共培養で細胞増殖試験を行いアロマターゼ阻害剤、STS 阻害剤の細胞増殖抑制効果を検討した。

3 結果 単独培養群と比較して、共培養した Ishikawa 細胞では ER α 、STS 共に有意な mRNA 発現上昇を認めた。また、E2 およびアンドロステンダイオール産生量も共培養で有意な増加を認めた。単独培養を用いた細胞増殖試験では、基質として①硫酸化エストロゲンであるエストロンサルフェート、エストラジオールサルフェート、②デハイドロエピアンドロステロンサルフェート(DHEAS)の添加で共に細胞増殖が引き起こされ、STS 阻害剤添加でその増殖が打ち消された。さらに、DHEAS を基質として STS 阻害剤とアロマターゼ阻害剤を添加したところ、細胞増殖抑制効果は同等であったが、基質として硫酸化エストロゲン+DHEAS を添加し

た場合はアロマターゼ阻害剤と比較して STS 阻害剤で有意な細胞増殖抑制効果が認められた。また、共培養した細胞を用いて STS 阻害剤、アロマターゼ阻害剤を添加したところ、いずれにおいても単独培養時と比較して有意に強い細胞増殖抑制効果を認めた。

4 考察 今回の検討で子宮内膜癌に対する STS 阻害剤の有効性が示唆された。また、STS 阻害剤はアロマターゼ阻害剤よりも有意な細胞増殖抑制効果を認めたが、今回はコレステロールからアンドロゲンを経由しエストロゲンを合成する経路を評価していない。将来的には各症例の STS・アロマターゼの発現動態を検討し、症例に応じた治療法の確立が必須と考えられた。また、共培養により $ER\alpha$ ・STS の mRNA 発現、および E2・アンドロステンダイオールの産生量が有意に増加しており、上皮と間質の間における何らかの相互作用の可能性が示唆された。さらに、共培養下ではより有意に STS 阻害剤の効果が認められた。これらの結果から本手法は通常の *in vitro* における検討(単独培養)よりも生体内に近い環境が構築されていると考えられた。また、乳癌と異なり、子宮内膜癌ではアンドロステンダイオールが $ER\alpha$ を介して細胞増殖を引き起こす経路は深く関与しないと推察された。

5 結語 子宮内膜癌において STS 阻害剤は有望な新規内分泌療法であることが示唆された。また、共培養は生体内に近い環境を再現する有用な手法であり、従来の単独培養に比較しダイナミックな生物学的動態を示すことが明らかになった。